

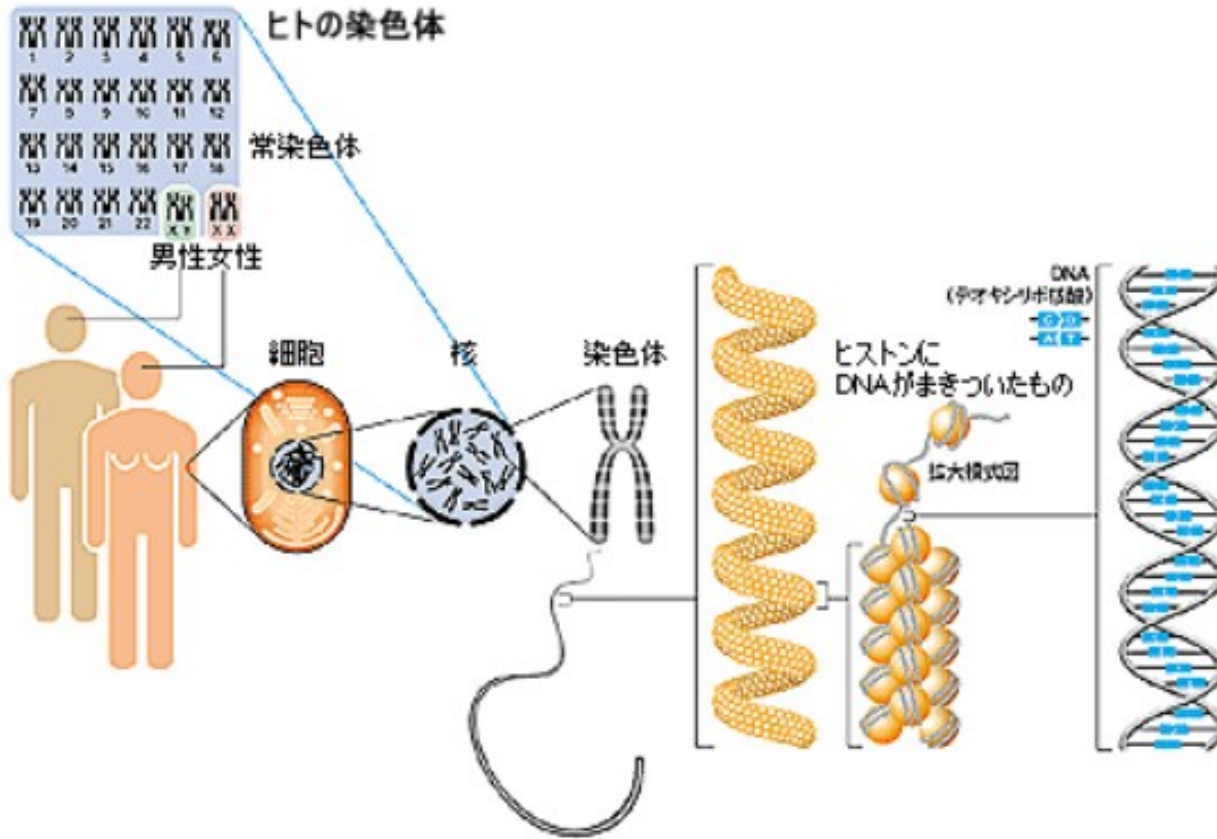
2019/6/20(木)
易しい科学の話

IPS細胞と再生医療

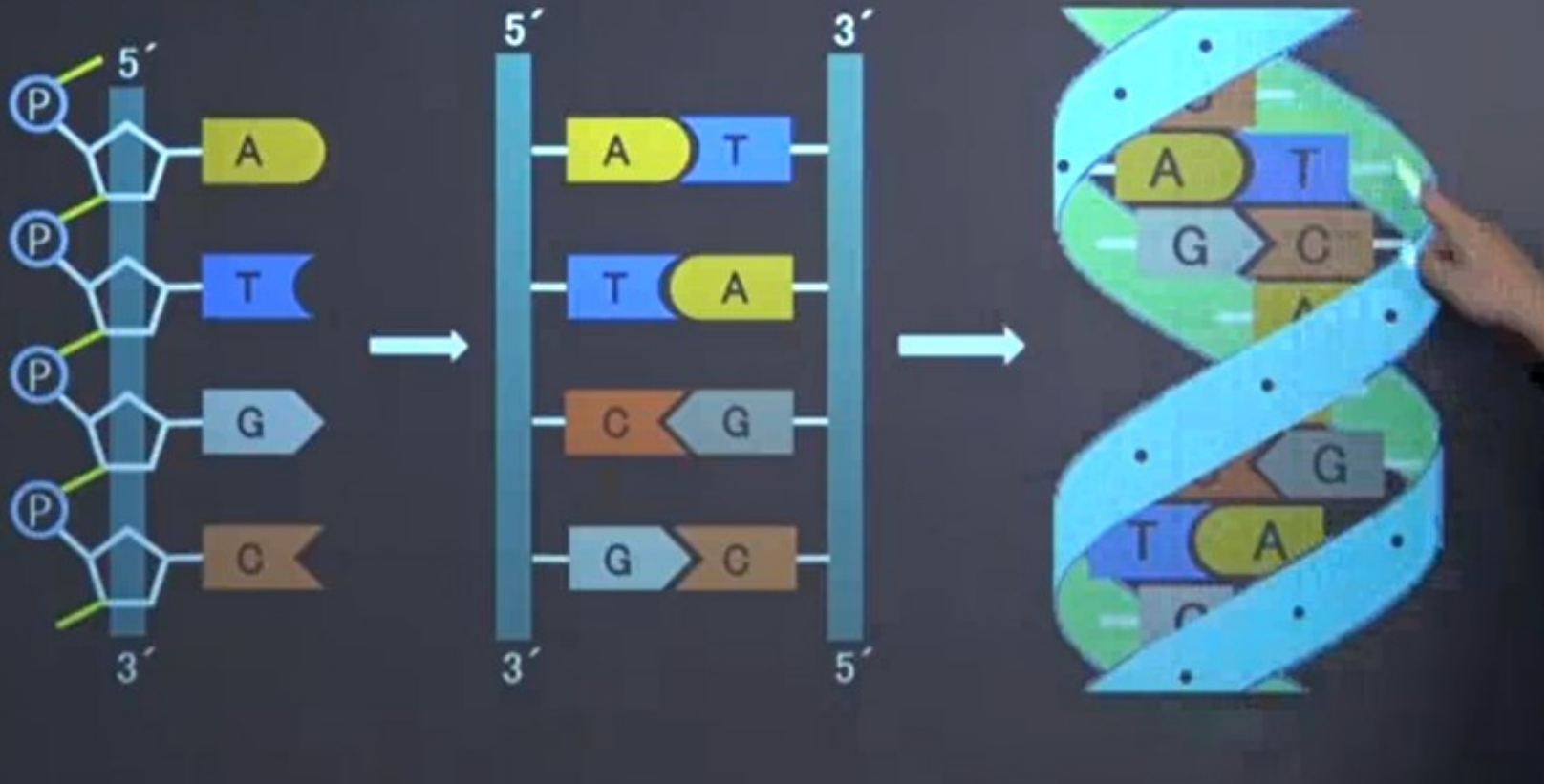
この資料は、中外製薬のホームページの記事、およびインターネット上の各種資料を利用して作成しました。

吉岡 芳夫

細胞・染色体・DNA・

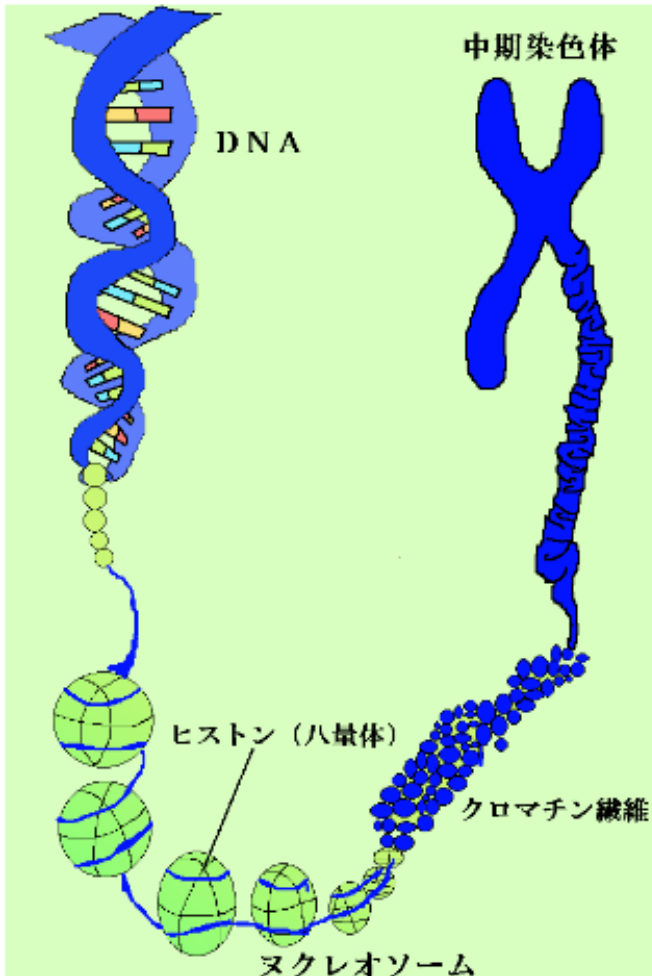


DNAの構造



DNAは2重らせん状になっている。
遺伝子は、DNAの中の

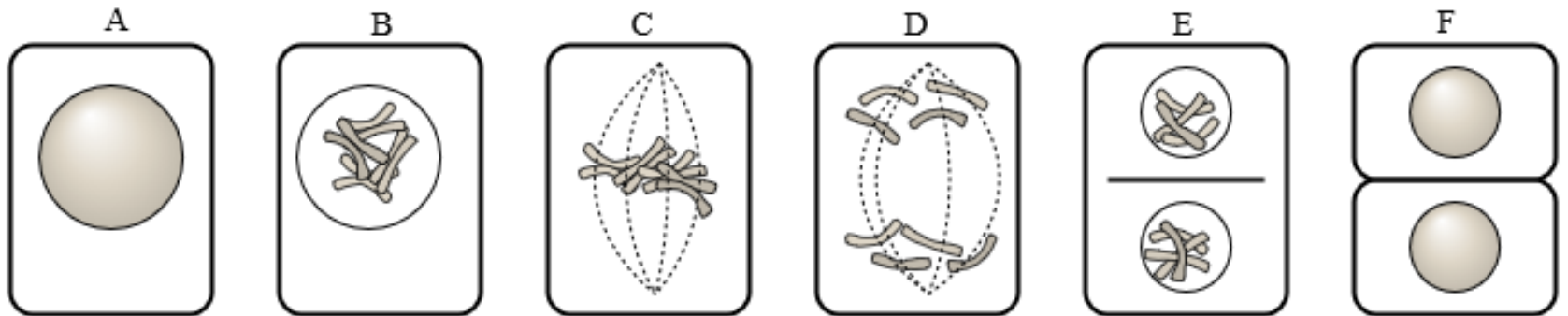
染色体



染色体は、ヒストンというたんぱく質に巻き付いている。そのヒストンが集まって、太いひも状になっているのが、染色体。

染色体は、染料によって着色すると顕微鏡で見えるようになる。

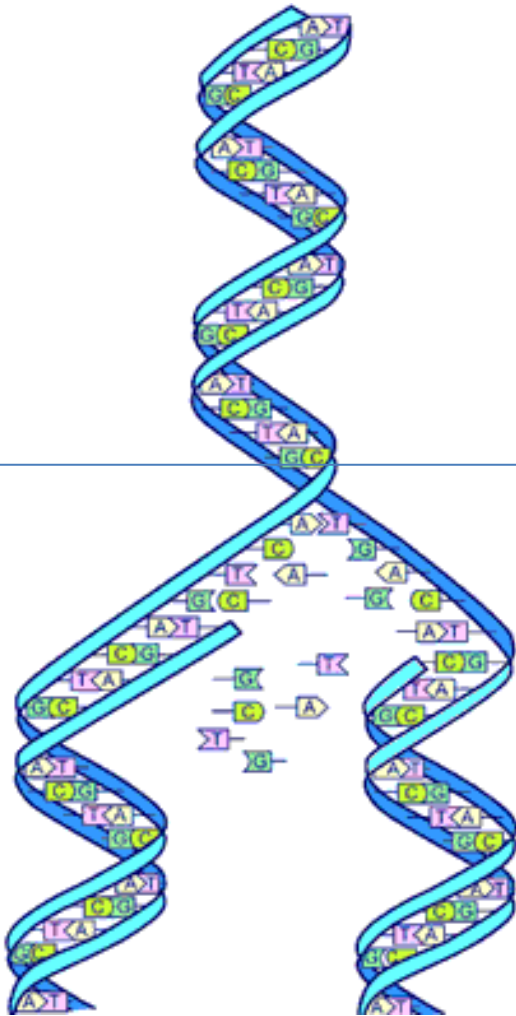
細胞分裂



DNAは、細胞分裂の際
に複製される。

複製前

複製後

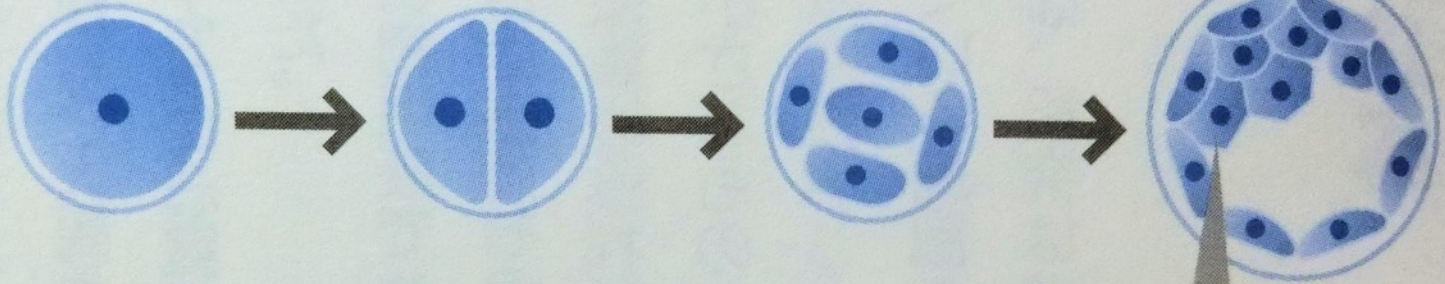


● 万能細胞をもつ初期胚の形成のプロセス

受精卵

分裂を繰り返す

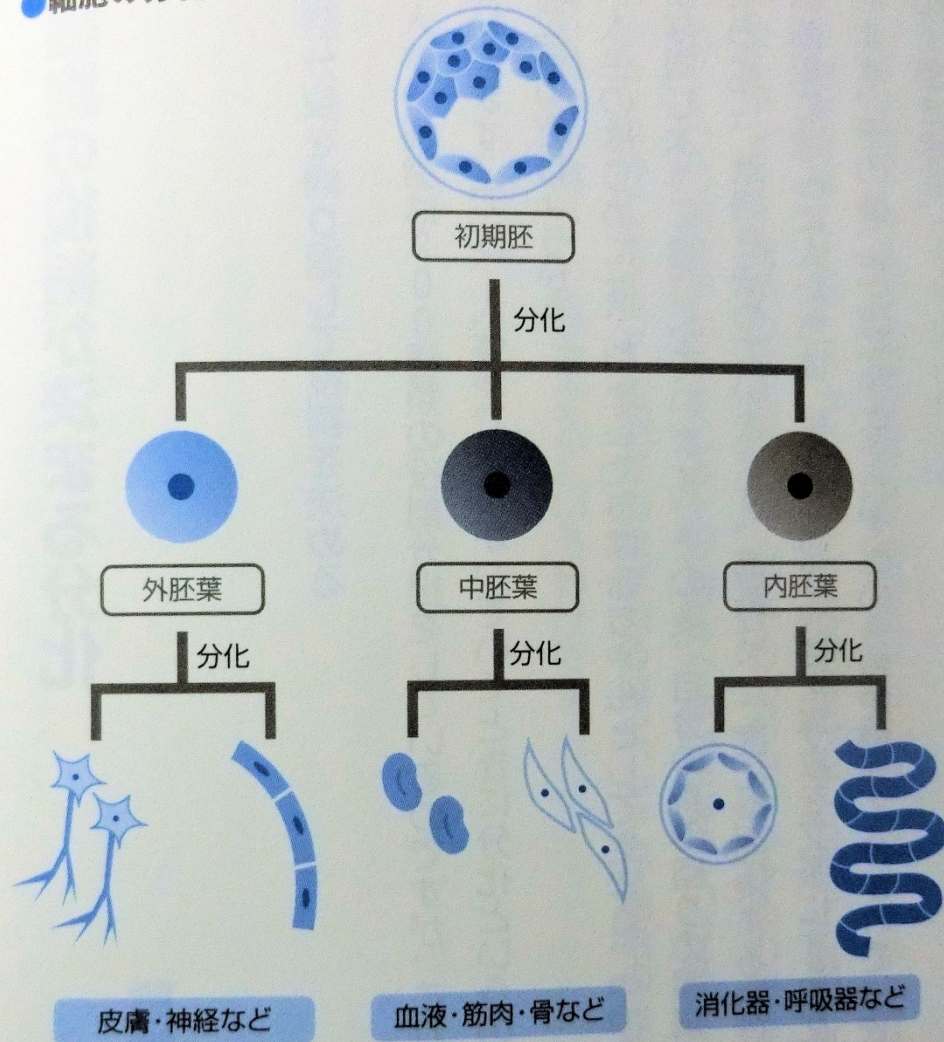
初期胚 (胚盤胞)



全能性をもつ
1つの細胞
である受精卵

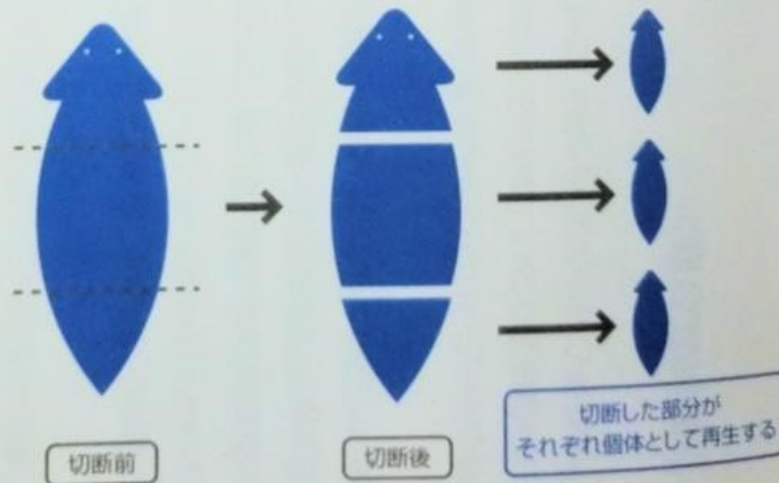
身体のさまざまな
部分を構成する
万能細胞

●細胞の分化



細胞は段階的に分化していく

●プラナリアの再生能力



プラナリアは、切断しても、
固体を再生できる

人は、爪や皮膚は再生するが、
臓器は再生されない。

神経、軟骨、消化器にも・・・

皮膚から万能細胞

京大 受精卵使わず成功

マウスの皮膚細胞に四種類の遺伝子を導入するだけで、身体が多様な細胞に分化する胚性幹細胞（ES細胞）に似た「万能幹細胞」に変えることに、京都大再生医科学研

幹細胞 身体

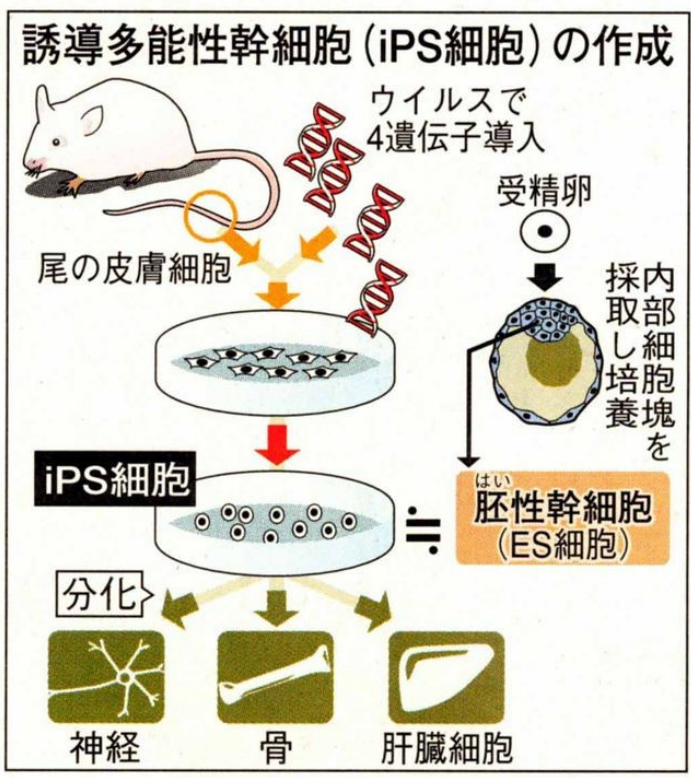
各組織で、一定の種類の細胞に変わるともに、自ら増殖する能力がある細胞。各種の血液細胞になる造血幹細胞や、神経細胞になる神経幹細胞などがある。ただし、骨髄にある間葉（かんよう）系幹細胞や、受精卵（胚）から作る胚性幹細胞（ES細胞）は、多様な細胞に変わる能力がある。

ES細胞は、脊髄損傷や心筋梗塞などの再生医療への応用研究が進んでいるが、受精卵（胚）を壊して作るため、反対論が根強い。iPS細胞を患者自身の体細胞から作れば、この倫理問題を克服できる上、他人の細胞を移植することに伴う免疫拒絶反応も回避でき、再生医療の切り札になると期待される。

研究チームは、ES細胞特有と考えられる二十四種類の遺伝子について、レトロウイルスに組み込み、マウスの胎児・成体の尾から採取した皮膚の線維芽細胞に導入する実験を五年間行ってきた。

その結果、①遺伝子全部の司令塔役を務める「Oct3/4」と「Sox2」②自己複製能力を担う「c-Myc」③多様な分化能力を担う「Klf4」の計四種を同時に導入すると、ES細胞に似た幹細胞になることを突き止めた。

このiPS細胞をマウ

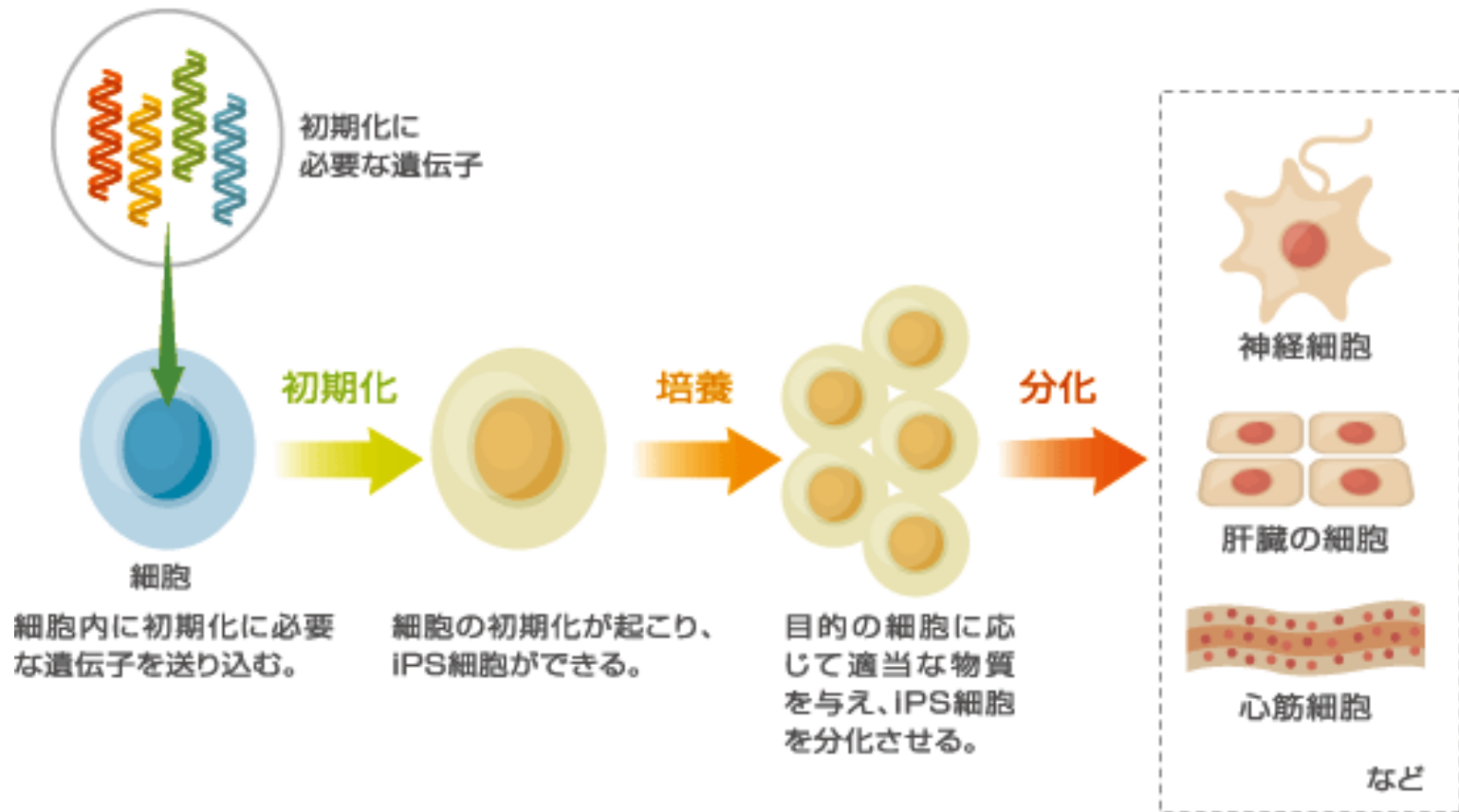


最近話題のiPS細胞ってどんな細胞なの？

- iPS細胞とは、細胞を培養して人工的に作られた多能性の幹細胞のことです。
- 2006年8月に京都大学の山中伸弥教授らは世界で初めてiPS細胞の作製に成功し、2012年にノーベル医学・生理学賞を受賞しました。
- 山中教授らは、皮膚などに分化した細胞にある遺伝子を組み込むことで、あらゆる生体組織に成長できる万能な細胞を作ること成功したのです。
- これは、成熟した細胞を、多能性を持つ状態に初期化する、つまり細胞の時間を巻き戻すような画期的な発見であり、今後の再生医療や創薬研究に役立つことが期待されています。

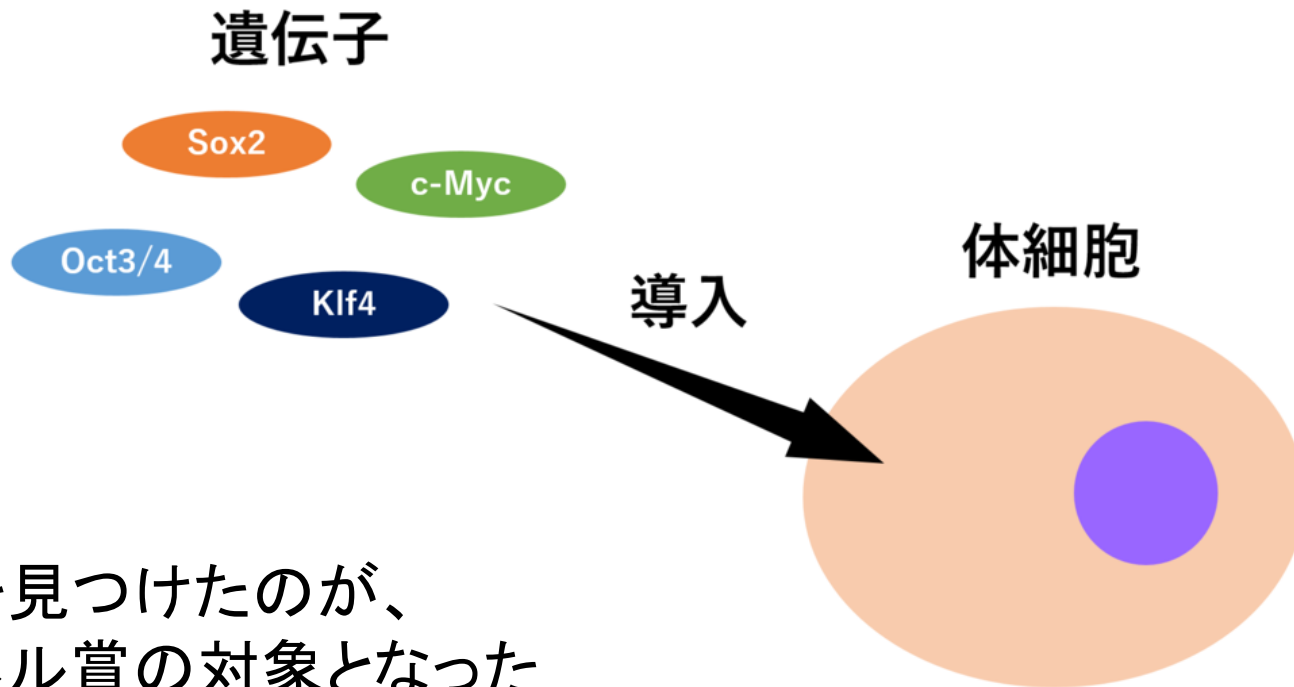
IPS細胞の作り方

iPS細胞の作り方



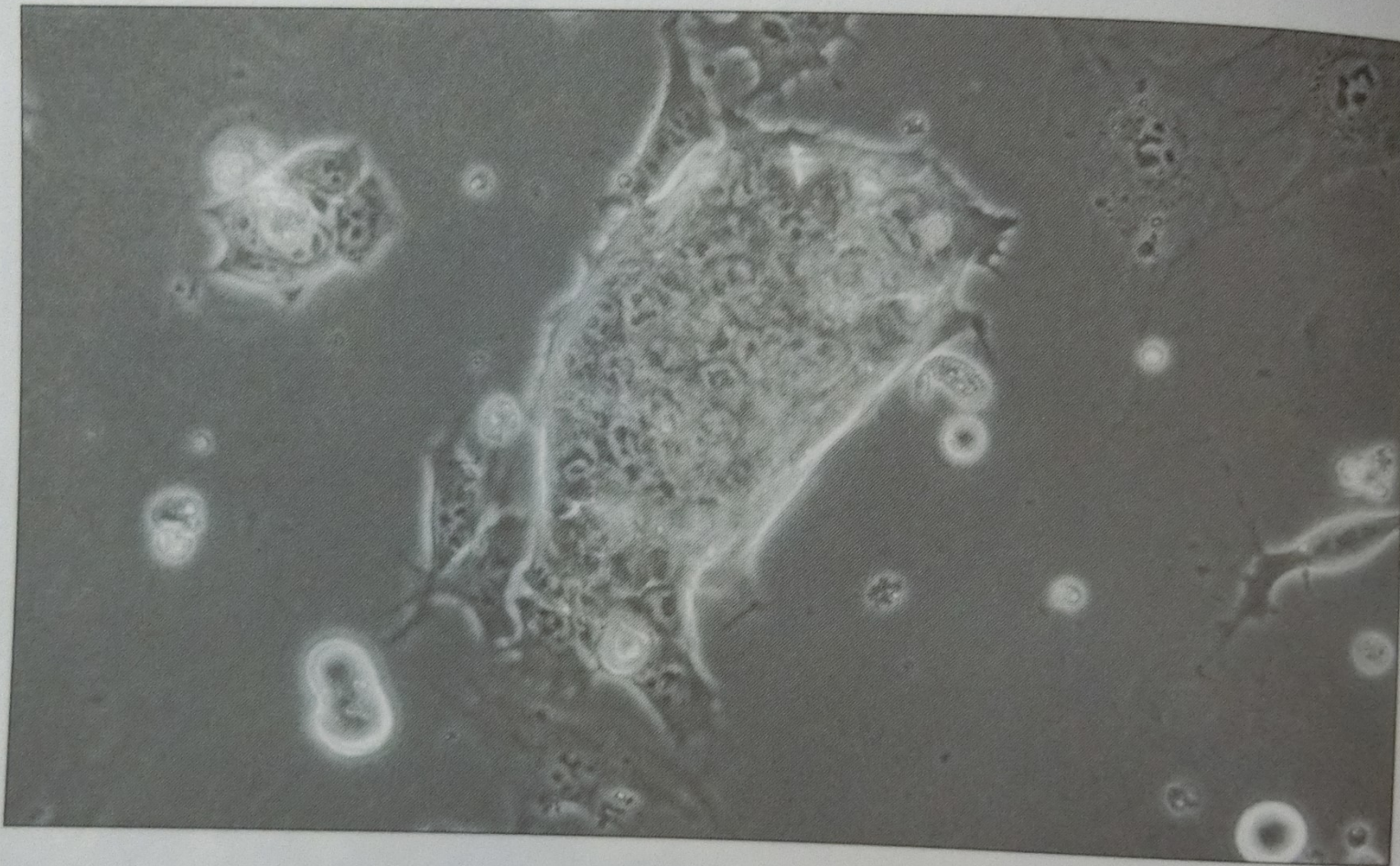
IPS細胞の作り方

細胞の初期化に必要な4つの遺伝子

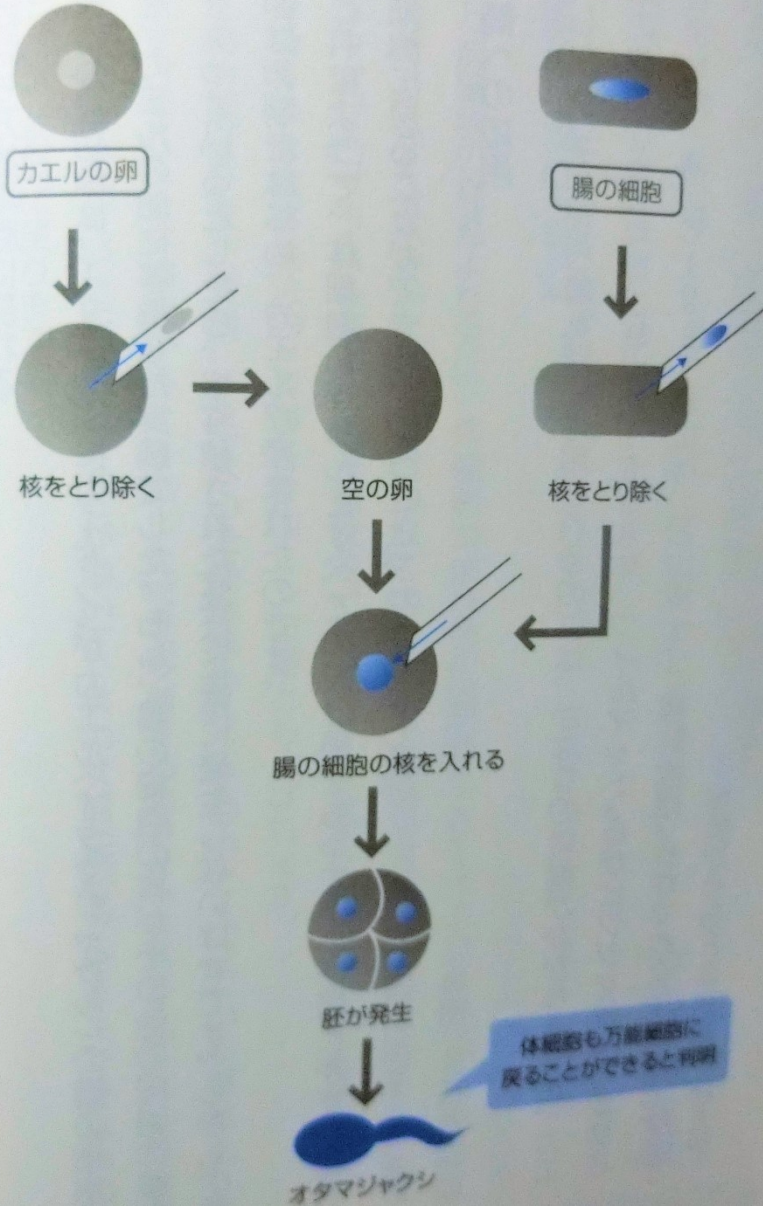


これを見つけたのが、
ノーベル賞の対象となった

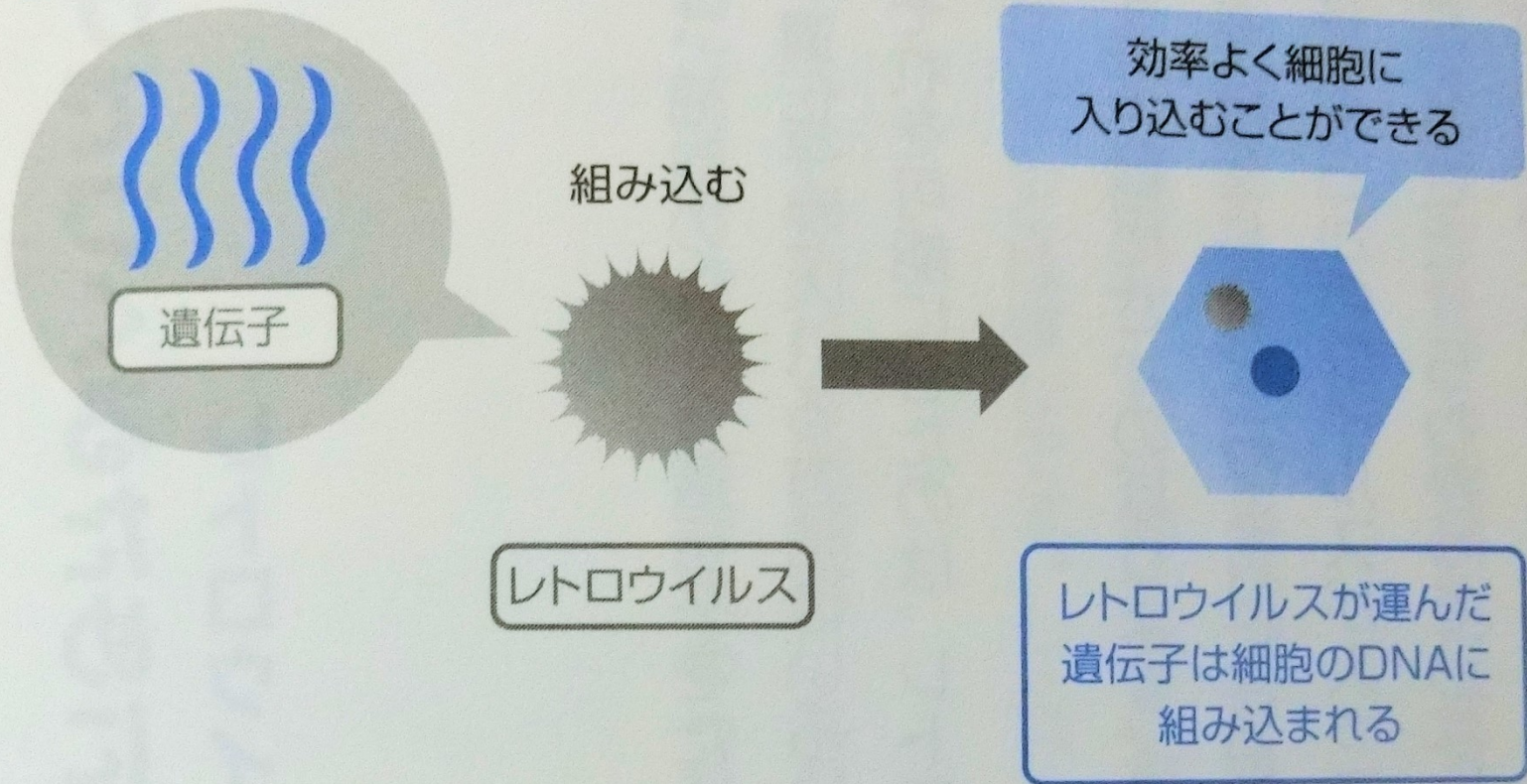
● マウスiPS細胞の様子



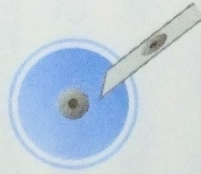
● ガードンの実験



● 遺伝子を運ぶことができるレトロウイルス



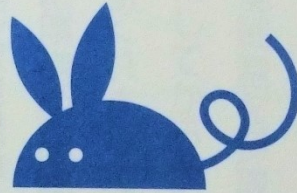
● EC細胞からつくり出したキメラマウス



EC細胞を入れて
母親マウスの
おなかに戻す



通常の細胞の
母親マウス

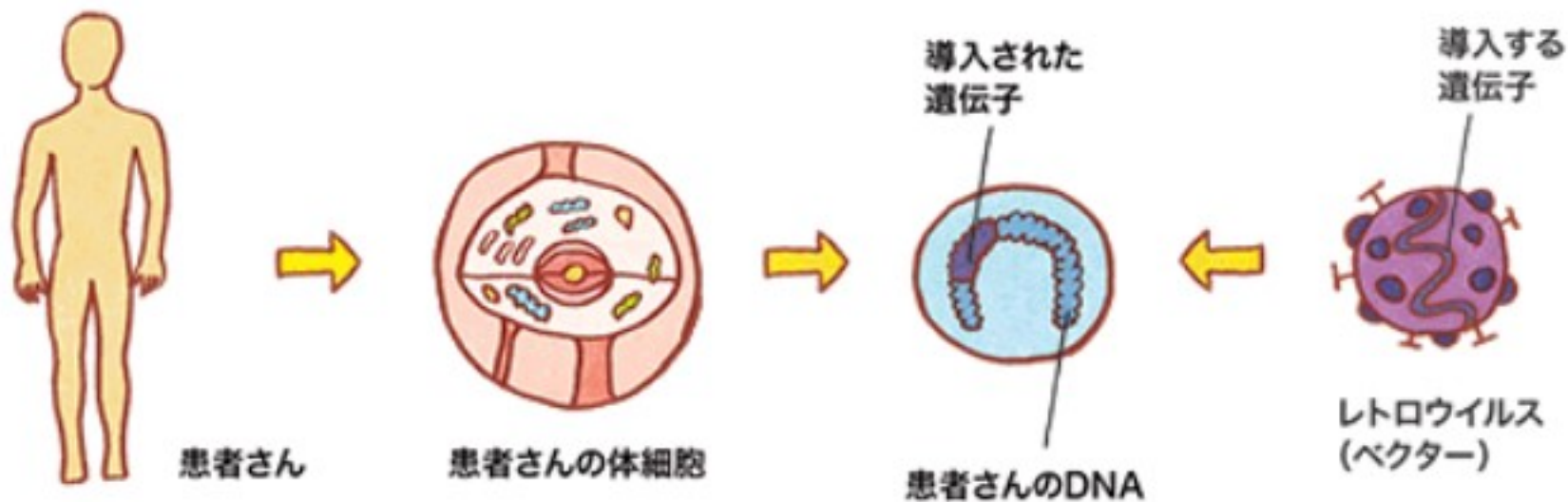


EC細胞の混ざった
子供キメラマウス



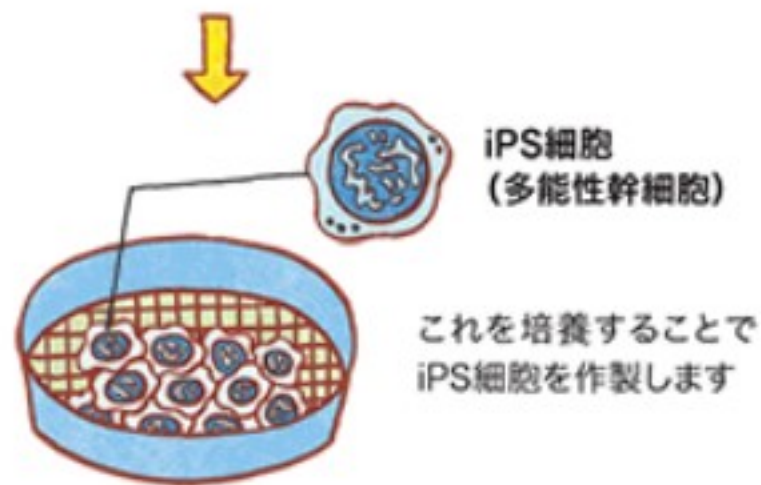
EC細胞から
できた生殖細胞
をもつ

テラトーマが
できてしまい、
正常な状態ではない



患者さんの体細胞にレトロウイルスを使って遺伝子を導入します

導入する遺伝子は患者さんの体細胞のDNAに組み込まれます



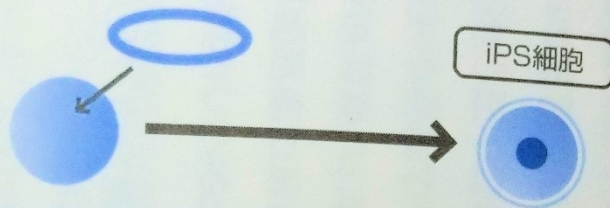
これを培養することでiPS細胞を作製します

IPS細胞バンク(京大)

- 現在は、血液からIPS細胞を大量に作り、利用できるように貯蔵している。
- 他人の血液などから作ったIPS細胞を使った時に、拒絶反応が起こる可能性がある。
- スーパードナーという、拒絶反応が非常に起こりにくい人がわずかにいて、それからIPS細胞を作っている。

● 遺伝子に傷のないiPS細胞のつくり方

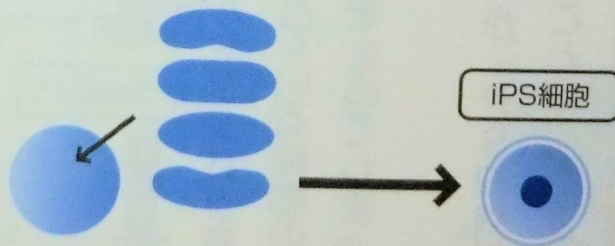
4つの転写因子を組み込んだ
輪になったDNA



低確率だが4つの転写因子以外の
遺伝子が入り込んでしまうことがある

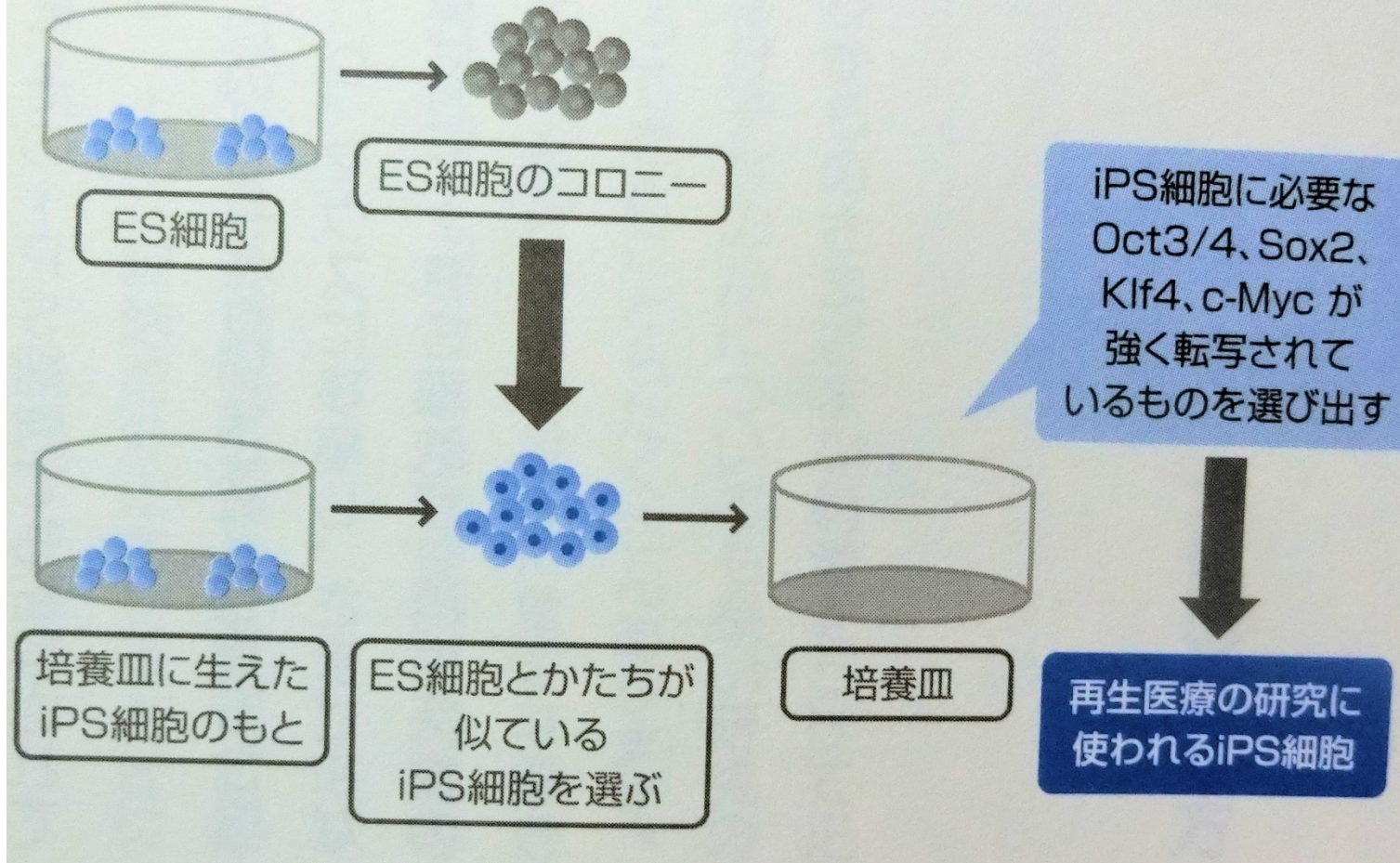


Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc の
転写因子のタンパク質を直接入れる



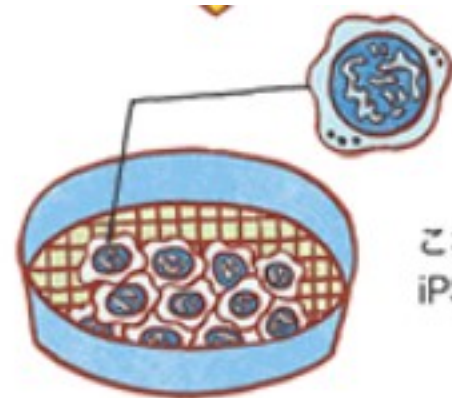
遺伝子に傷のないiPS細胞

● iPS細胞を選び出す



IPS細胞で医療はどう変わるか？

- クスリの開発に使われる
- 献血をしなくてもよい世の中に
- 視力が回復する技術への応用
- 脊髄損傷を治せる可能性
- パーキンソン病の治療法
- インスリンを注射しなくてもよい糖尿病の治療法
- 癌の治療法（樹状細胞とNKT細胞など免疫細胞を投与）



iPS細胞
(多能性幹細胞)

これを培養することで
iPS細胞を作製します

様々な組織の細胞に分化させ、再生医療などに利用



皮膚



骨



心臓



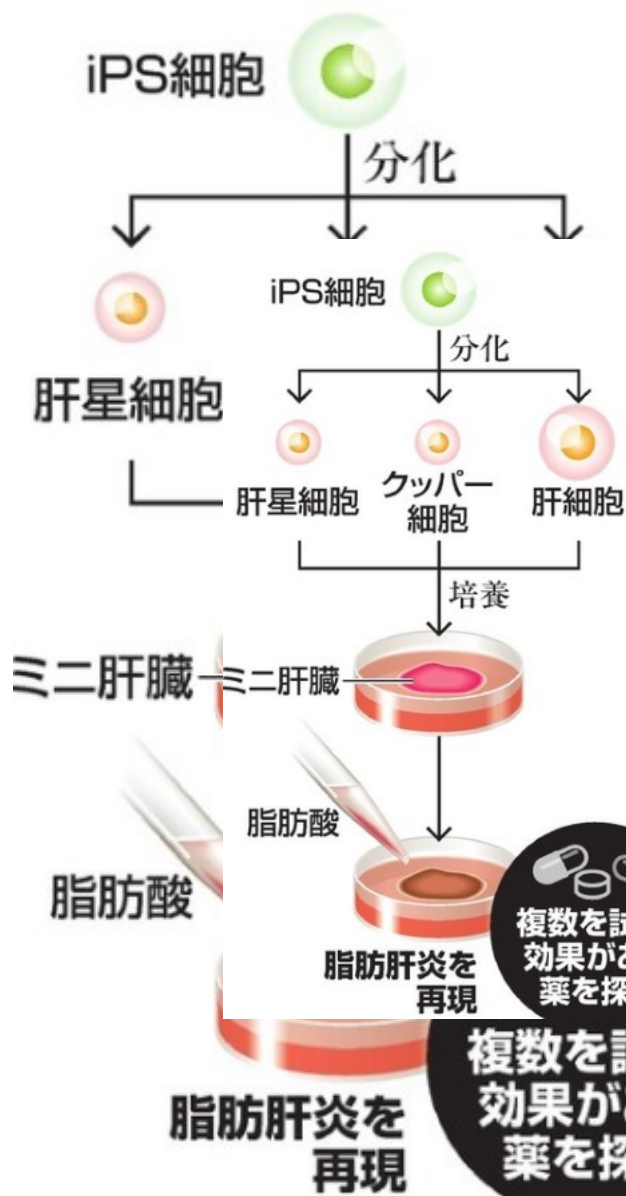
脳



肝臓



角膜



**iPS細胞から作った「ミニ肝臓」で
治療薬を
iPS細胞から作った「ミニ肝臓」で
治療薬を探すイメージ**

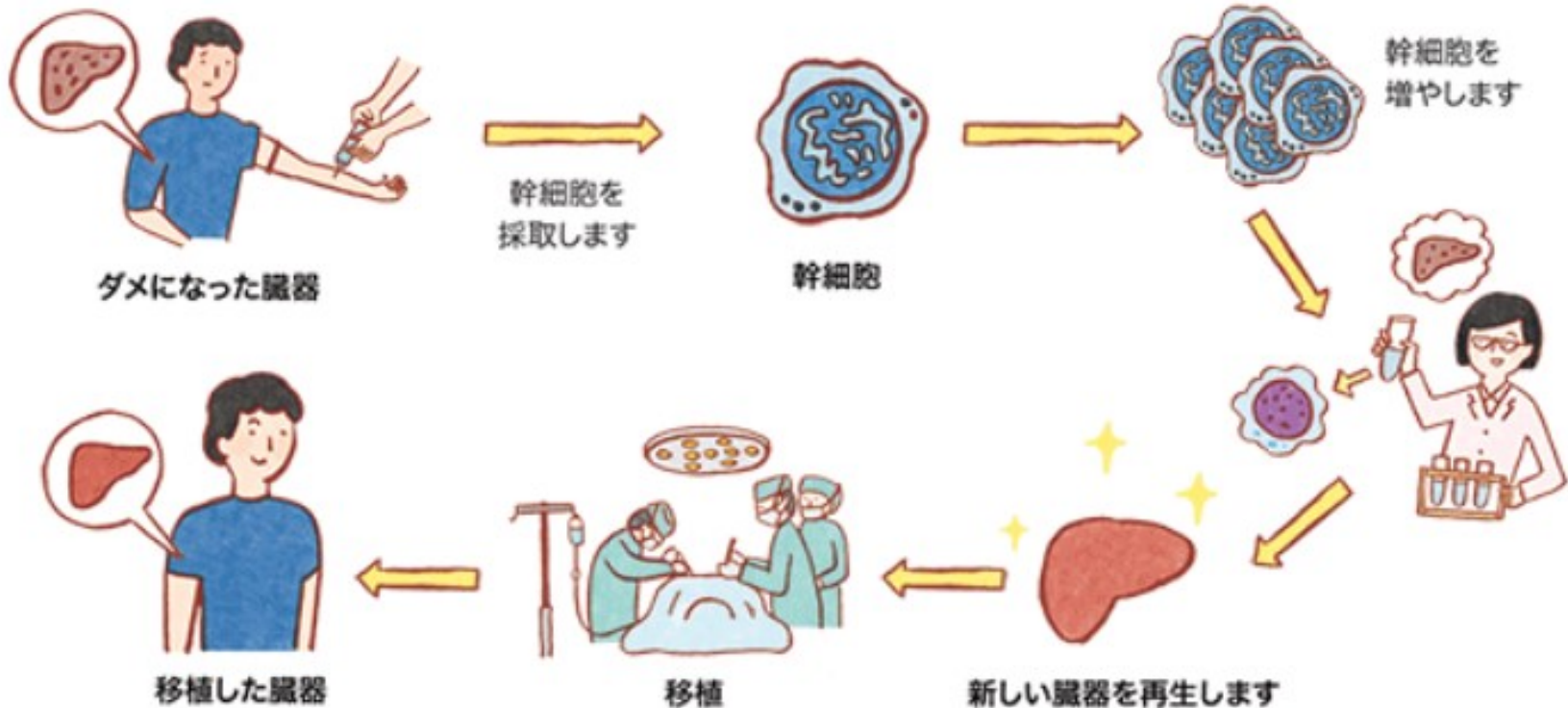
複数を試し、
効果がある
薬を探す

複数を試し、
効果がある
薬を探す

だめになった臓器をもとに戻すことを 再生医療っていの？

- そうなんです。再生医療にはいろいろありますが、たとえば自分の身体から幹細胞という特殊な細胞を取り出して増やし、目的とする組織や臓器などにしてから、もとの身体に移植する方法があります。
- 最近では、iPS細胞を使った再生医療にも注目が集まっています。再生医療は根本的な治療になり得る優れた治療と言えます。

再生医療の例



iPS細胞の活用範囲

心臓



心筋細胞のシート

A. 再生治療

iPS細胞から目的の細胞や組織、臓器をつくり、傷ついた組織や臓器をつくることに利用します。

正常な神経細胞



罹病患者さんの突起の短い神経細胞

B. 病気の原因究明

患者さんのiPS細胞を病気に関係する細胞へ変化させ、その細胞の性質や異常が生じる過程を詳しく調べます。



C. 新薬の開発

病気に関係する細胞などに薬の候補物質を作用させて、効果や安全性を調べます。

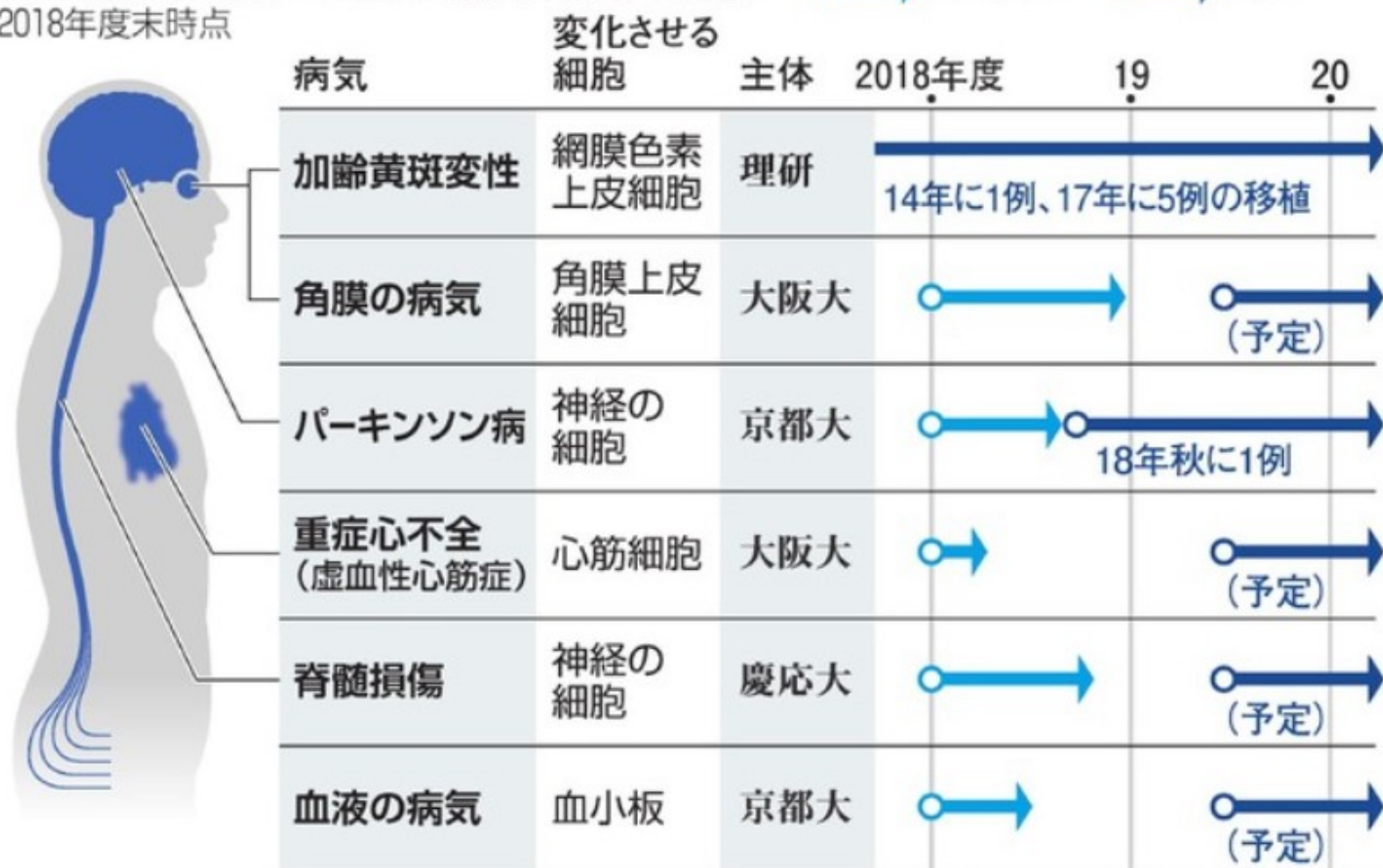
iPS細胞は、どのように医療に 応用されていくの？

- iPS細胞が応用される場面は、再生医療・病気の原因究明・新薬の開発などがあります。
- たとえば、目の組織の一部である角膜を再生することで視力が回復したり網膜を再生することで加齢黄斑変性の治療に応用できる可能性があり、研究中です。
- 現在、実験室レベルでiPS細胞から血液の成分である血小板を作ることができるようになっており、赤血球や白血球を作ることにも可能になりつつあります。
- これらの血液成分をたくさん作ることができれば、将来的には、輸血やそのための献血をしなくてもよくなる可能性があります。

iPS細胞を使った主な臨床研究の進捗

2018年度末時点

○→ 国が承認 ○→ 実施



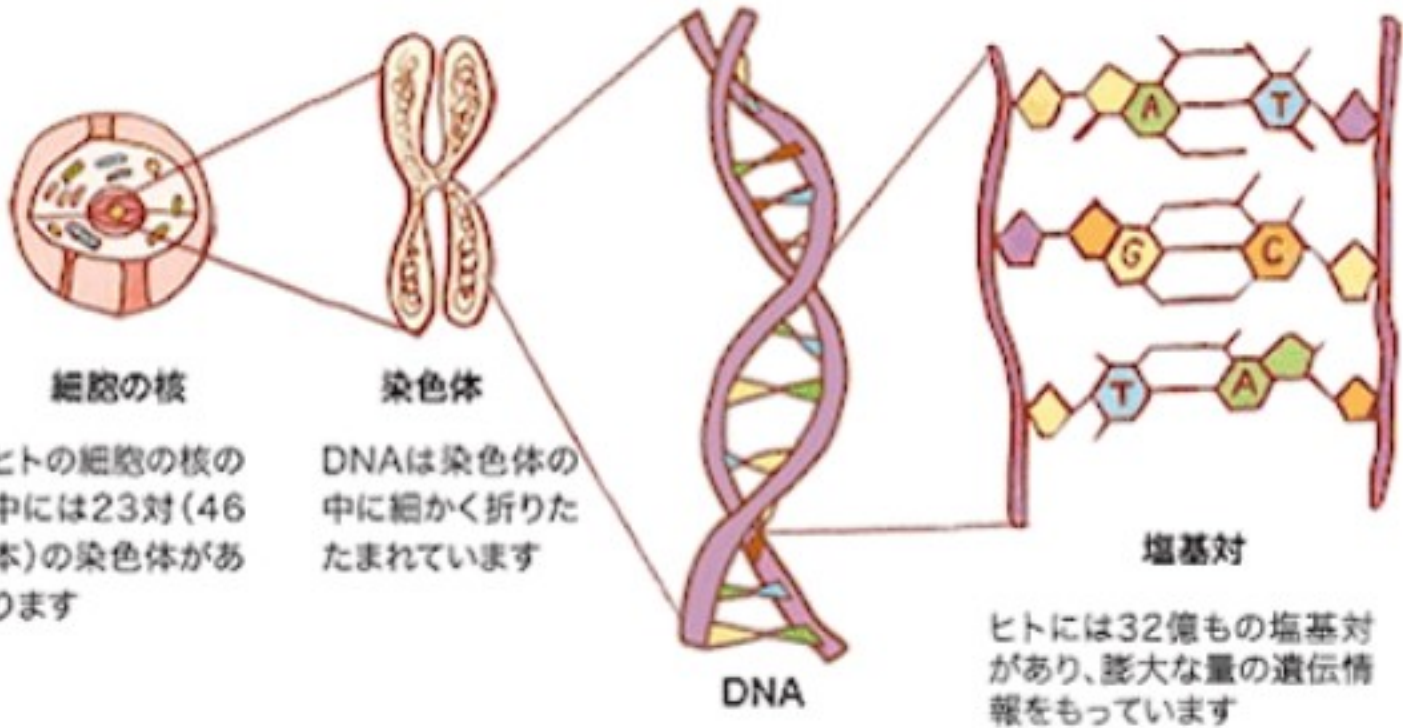
重症心不全(慶応大)、肝臓の病気(横浜市大)、頭頸部がん(理研)は19年度に申請予定

iPS細胞を使った主な臨床研究の進捗

DNAってなあに？

- DNAはヒトの細胞では、核の中の染色体にあり、A(アデニン)、T(チミン)、G(グアニン)、C(シトシン)の4種類の部品でできています。
- DNA中ではAとT、GとCが結合していて、その結合の対を塩基対と言います。
- DNAは、はしごをひねったような形をしていて、核の中の染色体の中に折りたたまれて入っています。
- DNAを簡単に言うと、私たちの体を作る設計図と言えます。

DNA

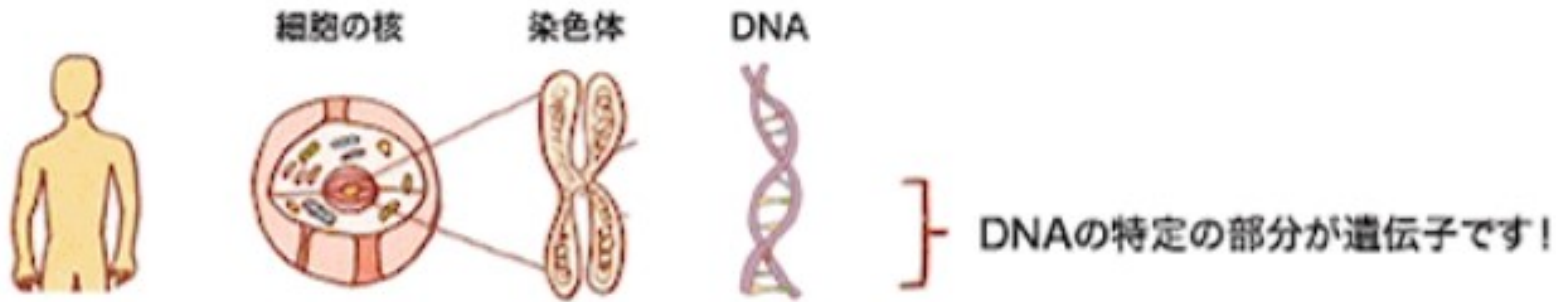


アニメーションをはじめてから見る

ゲノムってなあに？

- ゲノムとは、遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) から合成された言葉で、DNA のすべての遺伝情報のことです。
- 遺伝とは、たとえば鼻の形が似ている、ある病気にかかりやすいなどの、親の生物学的な特徴が子供に伝わることで、それを伝える DNA の特定の部分が遺伝子です。

ゲノム



遺伝子(gene) + 染色体(chromosome) = ゲノム(genome)



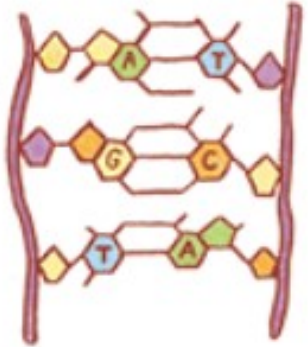
ゲノム解析ってなあに？

- 多くの生物の遺伝情報を解明することです。現在、遺伝子情報(DNAの塩基配列)は自動的に解読でき、コンピュータで解析できるようになりました。
- ヒトゲノムの解明は、特に重要であり、病気の予防や診断・治療に結びつきます。
- 現在、ほぼすべての情報の解読が終了しました。しかし、遺伝子の役割と病気との関係の解明はまだこれからです。

ゲノム解析



DNAの塩基配列の解析



ヒトの設計図の解析

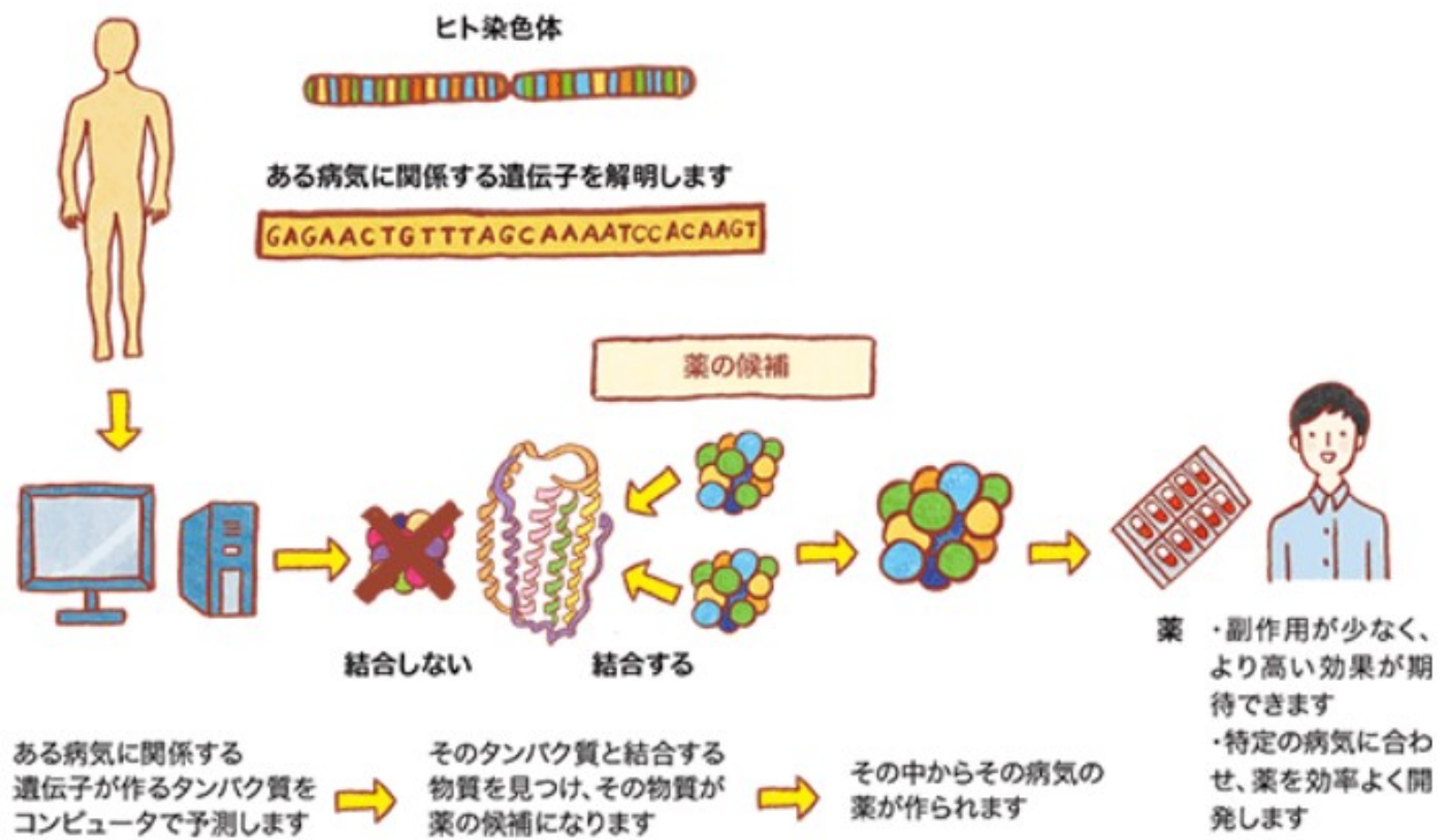


病気などに関する遺伝子の役割の解明



病気の予防や診断、治療に貢献

ゲノム創薬



遺伝子治療の将来

がんを抑制するタンパク質をつくる遺伝子を組み込みます
がんを抑制する遺伝子



がん細胞



正常細胞

抗がん剤の副作用を抑えます

免疫を高める物質を作る遺伝子をがん細胞に組み込みます
免疫を高める遺伝子



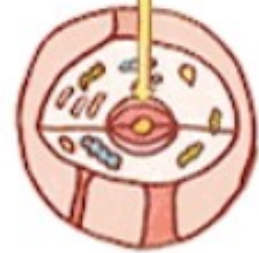
がん細胞



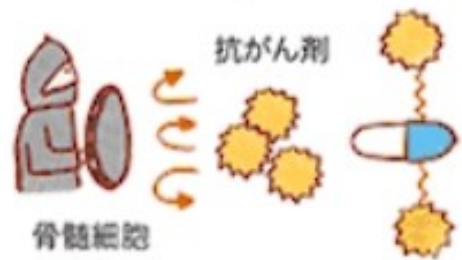
免疫力が高まる

本来の免疫力を引き出します

骨髄細胞に抗がん剤の副作用を抑える遺伝子を組み込みます
抗がん剤の副作用を抑える遺伝子



骨髄細胞



骨髄細胞

抗がん剤

抗がん剤の副作用を抑えます

ゲノム解析すると、 どんないいことがあるのかな？

- 今までの治療は不特定多数の患者さんを対象としていましたが、ゲノムを細かく調べることで、その患者さんの体質や病気の特性に合わせた治療が行えるようになります。
- そのため副作用が少なく、最も効果が期待できる治療が可能になります。
- たとえば、あらかじめ遺伝子診断を行うことで病気の予防ができるようになります。

ゲノム創薬ってゲノム情報をもとにして 薬を作るってということ？

- そうなんです。ゲノム創薬(そうやく)とは、ゲノム情報のデータベースを活用して、病気の原因になる遺伝子やその遺伝子が作るタンパク質の情報を調べ、そのタンパク質に結合する分子や抗体から薬を創る方法のことです

ゲノム創薬のメリットってなあに？

- ゲノム創薬には、次のようなメリットがあります。
- 従来の薬の作り方と異なり、遺伝子の情報から病気に関係する遺伝子を同定して、ターゲットを絞り込んで薬が開発できるので、薬の開発期間が短くなります。
- 現在、酵素や受容体などのタンパク質に加え、mRNAやDNAまでも医薬品の対象となるため、3千から1万種類の薬を作ることができると予想されています。
- 病気や患者さんの遺伝情報を利用して薬が作られるため、副作用が少なく高い効果が期待できる薬ができます。

将来の遺伝子治療ってどうなるの？

- がんや動脈硬化(どうみやくこうか)などの病気に対する遺伝子治療の研究が進められています。
- がんを例にあげると、がん細胞にがんを抑制する遺伝子や免疫を高める遺伝子を組み込んでがんを抑制したり、骨髄(こつずい)細胞に抗がん剤の副作用を抑える遺伝子を組み込んで、抗がん剤の副作用を抑えたりする治療の研究が行われています。

遺伝子診断



患者さんの血液や
口腔粘膜を採取します



病気の原因遺伝子を
持つかどうかDNAを調べ、
病気の発症の可能性を診断します

正常なヒトのDNA

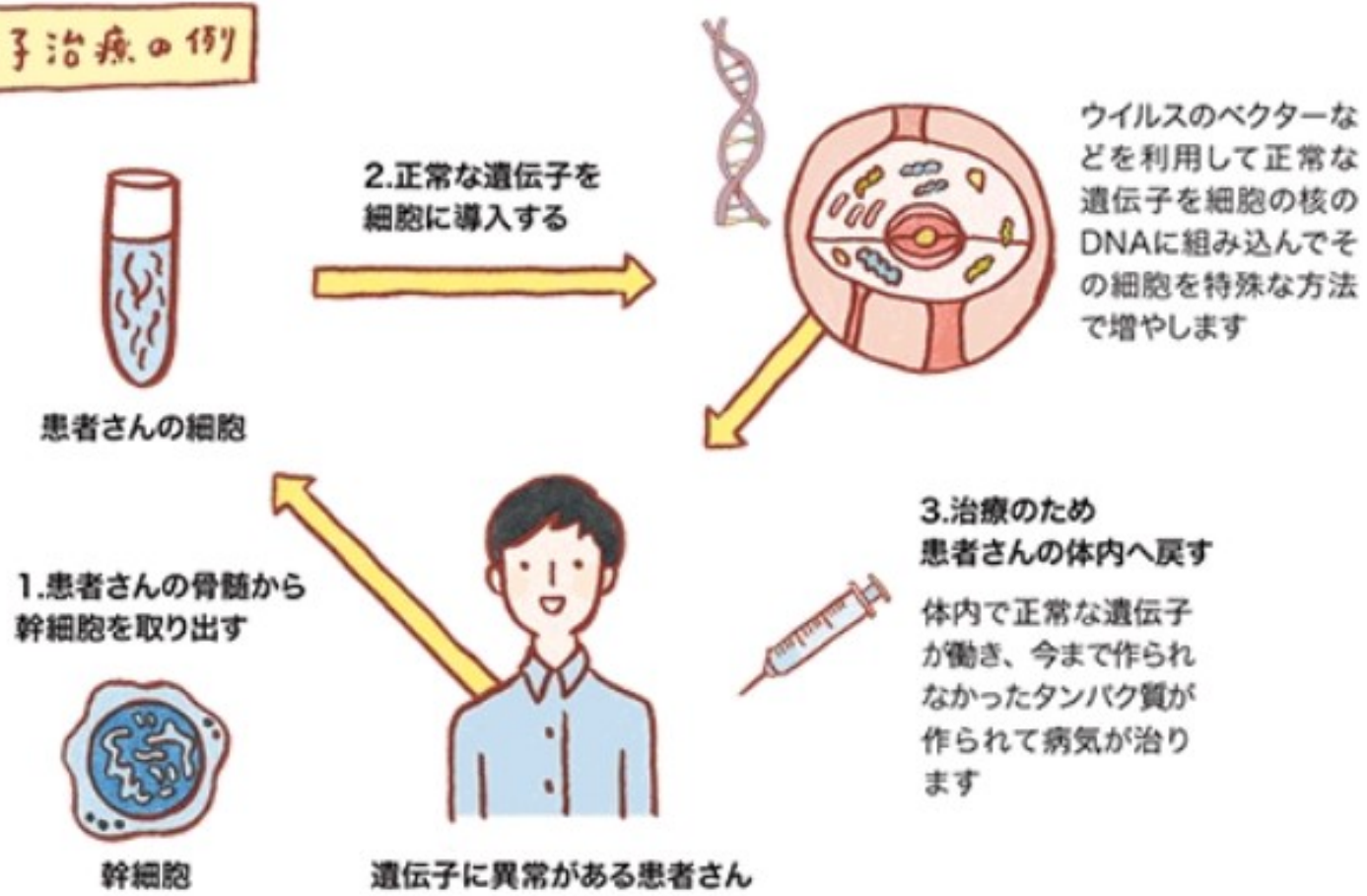
GAGAACTGTTTAGATGCAAAATCCACAAGT

病気の原因になる遺伝子を持ったヒトのDNA

GAGAA⊙TGTTTAGATGCAAAATCCACAAGT

↑
病気の原因遺伝子の一塩基置換(病気の原因になる遺伝子)

遺伝子治療の例



アニメーションをはじめから見る

オーダーメイド医療実現化プロジェクト

第1期(2003~2008)

5年間で約20万人のDNAや血清を集め研究基盤となるバイオバンクが完成



第2期(2008~2013)

SNPと病気、薬の効果や副作用などの関係を究明。年に一回血液を採取し追跡調査を行う



第3期(2013~)

これまでの基礎研究をさらに発展させるため、SNP解析だけでなく遺伝情報全てを細かく分析

GAGAACTG YTTAGC AAAATCCACAACT
GAGAACTG YTTAGC AAAATCCACAACT
GAGAACTG YTTAGC AAAATCCACAACT
GAGAACTG YTTAGC AAAATCCACAACT

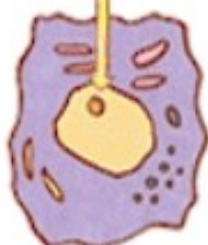


※SNP (スニップ) とはヒトゲノムの塩基配列の個人差を言います

遺伝子治療の将来

がんを抑制するタンパク質をつくる遺伝子を組み込みます

がんを抑制する遺伝子



がん細胞



正常細胞

抗がん剤の副作用を抑えます

免疫を高める物質を作る遺伝子をがん細胞に組み込みます

免疫を高める遺伝子



がん細胞

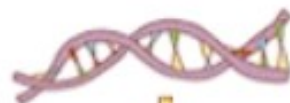


免疫力が高まる

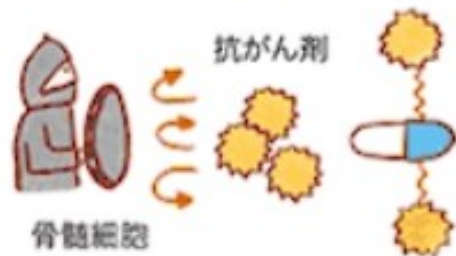
本来の免疫力を引き出します

骨髄細胞に抗がん剤の副作用を抑える遺伝子を組み込みます

抗がん剤の副作用を抑える遺伝子



骨髄細胞

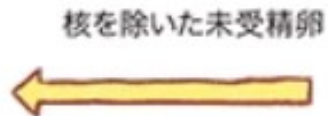


骨髄細胞

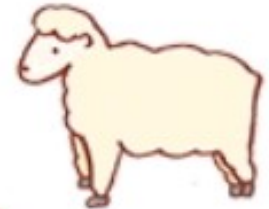
抗がん剤の副作用を抑えます

動物に薬を作らせることってできるの？

- 今、遺伝子組換え技術を用いて動物に薬を作らせる研究が進んでいます。
- 具体的な方法は、たとえば羊の胎児(たいじ)の体細胞を採取し、ヒトの遺伝子を導入します。次に核を除いた羊の未受精卵に、ヒトの遺伝子を組み込んだ体細胞の核を移植します。
- 代理母へ移植すると、ヒトの遺伝子を持つ羊が誕生します。その羊は人間の薬になるタンパク質を含むミルクを作り出します。
- このような羊を、クローン技術で大量に増やしてたくさんのミルクを作り、そこから薬を作ります。
- ※クローン技術とは、遺伝的に同じ個体や細胞を作る技術のことです。動物におけるクローンには受精卵クローンと体細胞の一部を使う体細胞クローンがあります。



代理母へ移植

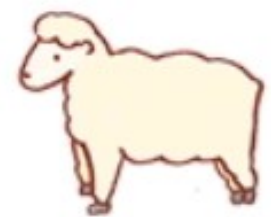


核を除いた未受精卵

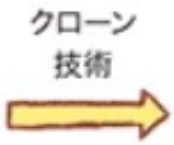
核を除いた未受精卵に
ヒトの遺伝子を組み込んだ体細胞の核を移植



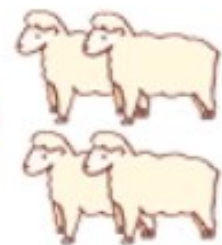
出産



ヒトの遺伝子を持つ羊が誕生



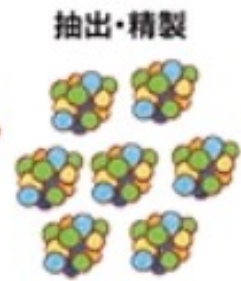
クローン技術



大量に増やす



ヒト用の薬になる
タンパク質を含む
ミルクができます



抽出・精製

薬の原料



製剤化

ヒト用の薬

重い心臓病患者に他人の人工多能性幹細胞(iPS細胞)から作った心臓の細胞を移植する大阪大の臨床研究計画

- 臨床研究は、動脈硬化などで心臓の血管が詰まり、血液が十分届かなくなる虚血性心筋症で心不全になった患者3人を対象に実施する。
- 京都大iPS細胞研究所(山中伸弥所長)が、健康な人の血液から作って備蓄しているiPS細胞を提供。阪大が心筋細胞に変化させ、シート状にして患者の心臓に移植する。
- チームは今後、心筋細胞を作製し、マウスに移植して腫瘍ができないか確認する。並行して18~79歳の患者を選び、年度内にも1人目に移植する予定。
- 移植した細胞が出すたんぱく質によって心臓に新たな血管が生え、心機能が回復する効果が期待できるという。半面、移植する細胞が約1億個と多く、変化し切らなかったiPS細胞が混ざっていると腫瘍になる恐れがあると指摘されている。

豚では成功

- チームは心不全のブタの心臓にiPS細胞から作った心筋シートを移植し、心臓機能を改善させることに成功している。
- ただ人での効果は未知数だ。
- 澤教授は「初めてのケースなので、病気の進行を食い止める程度を目標にしている」と話す。

iPS細胞を使った臨床計画

- 慶応大は今回とは異なる方法による心筋細胞の移植や、脊髄損傷の治療を計画。
- 京大も難病のパーキンソン病患者の脳に、神経細胞のもとになる細胞を移植する計画で、いずれも年内の実施を目指している。
- その先には、細胞レベルではなく組織や臓器の移植研究が待っている。
- 横浜市立大は肝臓のもとになる立体的なミニ肝臓を作製し来年度以降、肝不全患者に移植する計画を進めている。
- 心臓や脳、肝臓などは人間の生命を維持する上で重要な臓器で、その治療は再生医療の本命ともいえる。
- 大阪大による臨床研究の成否は、再生医療の将来の普及に向けた試金石になりそうだ。(

日本心臓財団

- <https://www.jhf.or.jp/topics/2018/000945/>

心不全の新しい治療法として期待される「再生治療」

- まず、心臓の構造、はたらきについて説明します。心臓には四つの部屋があります。全身から還ってきた血液は、右心房から右心室に流れ、肺で酸素を蓄えて、左心房から左心室を通り、全身に流れていきます。こうして、心臓は全身の各臓器に酸素と栄養を運んでいます。
- では、心臓が悪くなるとどうなるのでしょうか。超音波検査の画像で見ると一目瞭然で、まず、動きが悪くなります。また、心不全を起こした心臓は大きいことが特徴です。
- 心不全になると、体重増加、坂道や階段で息切れする、ご飯が食べられない、むくみが出る、夜間に呼吸困難や咳が出てなかなか眠れない、などの症状が現れます。こうした症状がみられたら、すぐに循環器内科を受診する必要があります。
- 日本では人口減少が続くなか、心不全の患者さんは増加の一途をたどり、2030年には130万人に達する見込みです(図1)。これは、神戸市や京都市の人口に匹敵する大変多い数です。

「筋芽細胞シート」を用いた心不全治療

- 心不全の患者さんから細胞を採取し、それを培養して、シート状の組織として回収したもの
- 下肢の筋肉から取り出した筋芽細胞を培養して細胞シートをつくり、それを心臓の表面に置く新しい治療法
- これまで50名に移植し、症状緩和などの良好な結果を得ています。
- 「心臓の湿布」をイメージしていただくと分かりやすいかもしれませんが。移植された細胞シートから、サイトカインという薬が出て、それが心臓に運ばれ、新しい血管ができます。そうすると血行がよくなり、心臓がよみがえるというのがこの治療のコンセプトです。



iPS細胞、患者移植=パーキンソン病で世界初-50代男性に、経過は良好・京大

| 社会 2018.11.09



iPS細胞から大量の血小板作製=不規則な血流再現-京大

| 社会 2018.07.13



iPS、がん患者で治験へ=免疫細胞を作製-理研・千葉大

| 社会 2019.01.10



慶応大、脊髄損傷患者にiPS細胞=厚労省が臨床研究を了承-将来は慢性期も視野

| 社会 2019.02.18



液体のり成分で増殖=マウス造血幹細胞-東大など

| 科学 2019.05.30



平成の「科学研究」と「科学技術政策」のねじれた関係

| In-depth 2019.01.24



人工多能性幹細胞（iPS細胞）から神経のもとを作り、パーキンソン病患者に移植する臨床試験について説明する、京都大学の高橋淳教授（左）ら＝30日午後、京都市左京区

2018.07.31

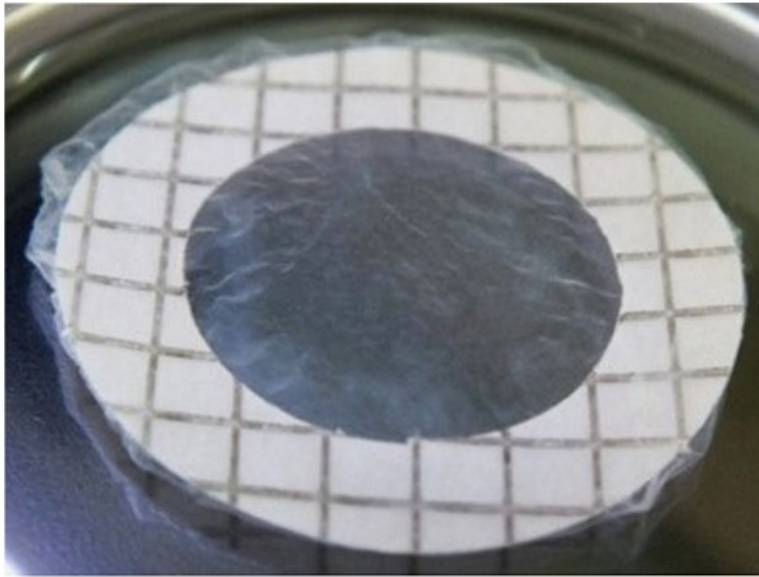
人工多能性幹細胞
(iPS細胞)から神
経細胞を作り、パー
キンソン病患者の
脳に移植する臨床
試験(治験)を進め
ている京都大は9日、
50代の男性患者へ
の移植を実施した



重い心臓病患者に 他人の人工多能性 幹細胞 (iPS細胞) から 作った心臓の細胞 を移植する大阪大の 臨床研究計画



2018.05.16



i P S細胞から作った角膜のシート（西田幸二大阪大教授提供）

iPSから角膜、世界初の移植へ＝ 阪大の臨床研究を大筋了承－厚生 労省



i P S細胞を使った角膜治療の臨床研究が大筋で了承され、記者会見する西田幸二・大阪大教授（左）＝5日午後、東京都中央区

2019.03.05

2019/6/20(木)
易しい科学の話

IPS細胞と再生医療

おわり

吉岡 芳夫